

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIRTURO 20 mg tabletten
SIRTURO 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SIRTURO 20 mg tabletten
Elke tablet bevat bedaquilinefumaraat, overeenkomend met 20 mg bedaquiline.

SIRTURO 100 mg tabletten
Elke tablet bevat bedaquilinefumaraat, overeenkomend met 100 mg bedaquiline.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 145 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

SIRTURO 20 mg tabletten
Tablet.

Niet omhulde, witte tot bijna witte, langwerpige tablet (12,0 mm lang en 5,7 mm breed) met een breukstreep aan beide zijden, en met de inscriptie “2” en “0” aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

De tablet kan in twee gelijke doses worden verdeeld.

SIRTURO 100 mg tabletten
Tablet.

Niet omhulde, witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tablet met een diameter van 11 mm en met de inscriptie “T” boven “207” aan de ene zijde en “100” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SIRTURO is geïndiceerd voor gebruik als onderdeel van een geschikt combinatieregime voor pulmonale multiresistente tuberculose (MDR-TB) bij volwassen en pediatrische patiënten (5 jaar tot 18 jaar met een gewicht van minimaal 15 kg) wanneer een doeltreffend behandelingsregime niet anders samengesteld kan worden omwille van resistentie of tolerantie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1). Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijn over het aangewezen gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met SIRTURO moet worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van multiresistente *Mycobacterium tuberculosis*.

Bij het selecteren van het geschikte combinatieregime moet rekening worden gehouden met de richtlijnen van de WHO.

Gebruik SIRTURO uitsluitend in combinatie met andere geneesmiddelen waarvoor is aangetoond dat het MDR-TB-isolaat van de patiënt *in vitro* gevoelig is, of waarschijnlijk gevoelig zal zijn. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met SIRTURO worden gebruikt voor hun specifieke doseringsaanbevelingen.

Aanbevolen wordt dat SIRTURO wordt toegediend onder directe supervisie (*Directly Observed Therapy, DOT*).

Dosering

Volwassen patiënten

De aanbevolen dosering van SIRTURO bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) is weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosering van SIRTURO bij volwassen patiënten

Populatie	Doseringaanbeveling	
	Weken 1 en 2	Weken 3 t/m 24 ^a
Volwassenen (18 jaar en ouder)	400 mg oraal eenmaal daags	200 mg oraal drie keer per week

^a Minimaal 48 uur tussen doses

De totale behandelingsduur met SIRTURO is 24 weken. SIRTURO dient te worden ingenomen met voedsel.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering van SIRTURO bij pediatrische patiënten (5 jaar tot 18 jaar) wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht en is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosering van SIRTURO bij pediatrische patiënten (5 jaar tot 18 jaar)

Lichaamsgewicht	Doseringaanbeveling	
	Weken 1 en 2	Weken 3 t/m 24 ^a
Vanaf 15 kg tot minder dan 20 kg	160 mg oraal eenmaal daags	80 mg oraal drie keer per week
Vanaf 20 kg tot minder dan 30 kg	200 mg oraal eenmaal daags	100 mg oraal drie keer per week
Vanaf 30 kg	400 mg oraal eenmaal daags	200 mg oraal drie keer per week

^a Minimaal 48 uur tussen doses

De totale behandelingsduur met SIRTURO is 24 weken. SIRTURO dient te worden ingenomen met voedsel.

Behandelingsduur

De totale behandelingsduur met SIRTURO is 24 weken. Gegevens over een langere behandelingsduur zijn zeer beperkt. Wanneer behandeling met SIRTURO langer dan 24 weken noodzakelijk wordt geacht om een curatieve behandeling te bereiken, kan een langere behandelingsduur overwogen worden onder strikte controle op veiligheid (zie rubriek 4.8).

Gemiste doses

De patiënten moet worden geadviseerd dat ze SIRTURO exact moeten innemen volgens het voorschrift en dat de hele behandelingskuur moet worden voltooid.

Als tijdens de eerste twee weken van de behandeling een dosis wordt gemist, mag de patiënt de gemiste dosis niet inhalen, maar moet het normale innameschema worden voortgezet.

Als een dosis wordt gemist vanaf week drie, moet de patiënt de gemiste dosis zo snel mogelijk innemen en het regime van driemaal per week daarna hervatten. De totale dosis van SIRTURO tijdens een periode van 7 dagen mag de aanbevolen weekdosering niet overschrijden (met minimaal 24 uur tussen elke inname).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Er zijn beperkte klinische gegevens (n = 2) over het gebruik van SIRTURO bij oudere patiënten.

Leverinsufficiëntie

De dosis SIRTURO hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). SIRTURO moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). SIRTURO is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en wordt niet aanbevolen in deze patiëntengroep.

Nierinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of terminale nierziekte die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, moet SIRTURO met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SIRTURO bij kinderen in de leeftijd van < 5 jaar of met een gewicht lager dan 15 kg zijn nog niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

SIRTURO kan worden opgenomen in het behandelregime voor kinderen van 5 jaar of ouder met een gewicht van minimaal 15 kg met bevestigde of met vermoede MDR-TB-ziekte, gediagnosticeerd op basis van klinische symptomen en klachten van pulmonale MDR-TB, de passende epidemiologische context en overeenkomstig internationale/lokale richtlijnen (zie rubriek 4.1).

Wijze van toediening

SIRTURO moet oraal met voedsel worden ingenomen, omdat toediening met voedsel de orale biologische beschikbaarheid met ongeveer een factor 2 doet stijgen (zie rubriek 5.2). Er is één manier om de SIRTURO 100 mg tablet toe te dienen en er zijn vier verschillende mogelijkheden om de SIRTURO 20 mg tablet toe te dienen. Bij elke toedieningsmethode dient SIRTURO met voedsel te worden ingenomen.

SIRTURO 20 mg tabletten

Toediening van 20 mg-tabletten aan patiënten die intacte tabletten **wel kunnen** doorslikken:

SIRTURO 20 mg tabletten dienen met water te worden doorgeslikt, in hun geheel of verdeeld in twee gelijke helften over de breukstreep. Ze dienen te worden ingenomen met voedsel.

Toediening van 20 mg tabletten aan patiënten die intacte tabletten **niet kunnen** doorslikken:

Uiteengevallen in water en toegediend met een drank of met zacht voedsel

Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van intacte tabletten kan men SIRTURO 20 mg tabletten uiteen laten vallen in water en toedienen. Om toediening te vergemakkelijken kan het mengsel van uiteengevallen tablet in water verder worden gemengd met een drank (bv. water, een

melkproduct, appelsap, sinaasappelsap, cranberrysap of een koolzuurhoudende frisdrank) of met zacht voedsel (bv. yoghurt, appelmoes, geprakte banaan of pap) op de volgende manier:

- Laat tabletten in water uiteenvallen (maximaal 5 tabletten in 5 ml water) in een drinkbeker.
- Meng de inhoud van de drinkbeker goed totdat de tabletten volledig uiteengevallen zijn. Dien de inhoud van de drinkbeker vervolgens onmiddellijk oraal toe met voedsel. Als hulp bij de toediening kan het mengsel van uiteengevallen tablet in water verder worden gemengd met minimaal 5 ml drank of 1 theelepel zacht voedsel. Dien de inhoud van de drinkbeker vervolgens onmiddellijk oraal toe.
- Als er meer dan 5 tabletten nodig zijn voor de volledige dosis, herhaal de bovenstaande stappen dan met het juiste aantal extra tabletten totdat de gewenste dosis is bereikt.
- Let op dat er geen residu van de tabletten in de drinkbeker achterblijft, spoel na met drank of voeg meer zacht voedsel toe en dien de inhoud van de drinkbeker vervolgens onmiddellijk oraal toe.

Geplet en gemengd met zacht voedsel

SIRTURO 20 mg tabletten kunnen direct voor gebruik worden geplet en gemengd met zacht voedsel (bv. yoghurt, appelmoes, geprakte banaan of pap) en oraal worden toegediend. Let op dat er geen residu van de tabletten in de drinkbeker achterblijft, voeg meer zacht voedsel toe en dien de inhoud vervolgens onmiddellijk oraal toe.

Raadpleeg rubriek 6.6 voor informatie over toediening via een voedingssonde.

SIRTURO 100 mg tabletten

SIRTURO 100 mg tabletten dienen in hun geheel met water te worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van SIRTURO voor de behandeling van:

- extrapulmonale tuberculose (bv. centraal zenuwstelsel, bot)
- infecties met andere mycobacteriële soorten dan *Mycobacterium tuberculosis*
- latente infectie met *Mycobacterium tuberculosis*

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van SIRTURO als onderdeel van combinatieregimes die worden gebruikt voor de behandeling van geneesmiddelgevoelige *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistentie tegen bedaquiline

Bedaquiline mag uitsluitend worden gebruikt binnen een geschikt combinatieregime voor de behandeling van MDR-TB zoals aanbevolen in officiële richtlijnen, bijvoorbeeld die van de WHO, om de ontwikkeling van resistentie tegen bedaquiline te voorkomen.

Mortaliteit

In het 120 weken durende C208-onderzoek bij volwassenen waarbij SIRTURO gedurende 24 weken werd toegediend in combinatie met een *background regimen* waren er meer gevallen van overlijden in de SIRTURO-behandelingsgroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). De onevenwichtigheid in de gevallen van overlijden is niet opgehelderd; er kon geen oorzakelijk verband worden aangetoond met de SIRTURO-behandeling. Voor bijkomende informatie over gevallen van overlijden in het C209-onderzoek, zie rubriek 5.1.

Cardiovasculaire veiligheid

Bedaquiline verlengt het QTc-interval. Een electrocardiogram moet worden gemaakt vóór het instellen van de behandeling en ten minste elke maand nadat de behandeling met bedaquiline is gestart. Kalium, calcium en magnesium dienen in het serum te worden bepaald bij *baseline* en dienen te worden

gecorrigeerd indien afwijkend. *Follow-up* controle van elektrolyten dient te worden uitgevoerd als QT-verlenging is vastgesteld (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij gelijktijdige toediening van bedaquiline met andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (waaronder delamanid en levofloxacin), kan een bijkomend of synergistisch effect op QT-verlenging niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden wanneer bedaquiline tegelijkertijd wordt voorgeschreven met geneesmiddelen met een bekend risico op QT-verlenging. In het geval dat gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen met bedaquiline noodzakelijk is, wordt klinische controle aanbevolen, met inbegrip van frequente evaluatie met een electrocardiogram.

In het geval dat gelijktijdige toediening van clofazimine met bedaquiline noodzakelijk is, wordt klinische controle aanbevolen, met inbegrip van frequente evaluatie met een electrocardiogram (zie rubriek 4.5).

Het instellen van een behandeling met SIRTURO wordt niet aanbevolen bij patiënten met de volgende aandoeningen, tenzij geacht wordt dat de voordelen van bedaquiline opwegen tegen de mogelijke risico's:

- hartfalen;
- QT-interval zoals gecorrigeerd met de Fridericia-methode (QTcF) > 450 ms (bevestigd met herhaling van een electrocardiogram);
- een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van congenitale QT-verlenging;
- een voorgeschiedenis of aanwezigheid van hypothyreoïdie;
- een voorgeschiedenis of aanwezigheid van bradyaritmie;
- een voorgeschiedenis van *Torsade de Pointes*;
- gelijktijdige toediening van fluorochinoloonantibiotica die een significante QT-verlenging kunnen veroorzaken (d.w.z. gatifloxacin, moxifloxacin en sparfloxacine);
- hypokaliëmie.

Een behandeling met SIRTURO moet worden stopgezet als de patiënt het volgende ontwikkelt:

- klinisch significante ventriculaire aritmie;
- een QTcF-interval > 500 ms (bevestigd met herhaling van een electrocardiogram).

Als syncope zich voordoet, dient een electrocardiogram te worden gemaakt om eventuele QT-verlenging op te sporen.

Veiligheid met betrekking tot de lever

Stijgingen van transaminasen of verhogingen van aminotransferase gepaard met totaal bilirubine $\geq 2x$ ULN werden waargenomen in klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrische patiënten tijdens behandeling met SIRTURO in combinatie met het *background regimen* (zie rubriek 4.8). Gedurende de volledige duur van de behandeling moeten de patiënten worden gecontroleerd omdat verhogingen in leverenzymen langzaam optraden en geleidelijk groter werden tijdens de 24 weken. Symptomen en laboratoriumtesten (ALAT, ASAT, alkalische fosfatase en bilirubine) dienen te worden gecontroleerd bij *baseline*, maandelijks tijdens de behandeling en indien nodig. Als ASAT of ALAT meer dan 5 maal de bovengrens van normaal bedraagt, moet het behandelregime opnieuw worden geëvalueerd en moet SIRTURO en/of eventuele hepatotoxische geneesmiddelen van het *background regimen* worden gestaakt.

Andere hepatotoxische geneesmiddelen en alcohol moeten tijdens een behandeling met SIRTURO worden vermeden, vooral bij patiënten met een verminderde leverreserve.

Pediatrische patiënten

Bij adolescenten met een gewicht tussen 30 en 40 kg zal de gemiddelde blootstelling naar verwachting hoger zijn dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.2). Dit kan gepaard gaan met een verhoogd risico op QT-verlenging of hepatotoxiciteit.

Interacties met andere geneesmiddelen

CYP3A4-inductoren

Bedaquiline wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van bedaquiline en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van bedaquiline en tot een verminderd therapeutisch effect. Gelijktijdige toediening van bedaquiline en matige of sterke CYP3A4-inductoren die systemisch worden gebruikt, moet bijgevolg worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van bedaquiline en matige of krachtige CYP3A4-remmers kan leiden tot een stijging van de systemische blootstelling aan bedaquiline, waardoor er een groter risico op bijwerkingen zou kunnen bestaan (zie rubriek 4.5). Daarom moet de combinatie van bedaquiline en matige of krachtige CYP3A4-remmers die gedurende langer dan 14 opeenvolgende dagen systemisch worden gebruikt, worden vermeden. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt meer frequente controle met een electrocardiogram en bepaling van transaminasen aanbevolen.

Patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

Er zijn geen klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van bedaquiline bij gelijktijdig gebruik met antiretrovirale middelen.

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens over de werkzaamheid van bedaquiline bij volwassen hiv-patiënten die geen antiretrovirale (ARV) behandeling kregen. Al die onderzochte patiënten hadden CD4+-celtellingen hoger dan 250×10^6 cellen/l (N = 22; zie rubriek 4.5).

Lactose-intolerantie en lactasedeficiëntie

SIRTURO 100 mg tabletten

SIRTURO 100 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen SIRTURO 100 mg tabletten niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De eliminatie van bedaquiline is nog niet volledig gekarakteriseerd *in vivo*. CYP3A4 is het belangrijkste CYP-iso-enzym dat *in vitro* een rol speelt bij het metabolisme van bedaquiline en de vorming van de metaboliet *N*-monodesmethyl (M2). Excretie van bedaquiline via de urine is te verwaarlozen. Bedaquiline en M2 zijn geen substraten of remmers van P-glycoproteïne.

CYP3A4-inductoren

Blootstelling aan bedaquiline kan verminderd zijn tijdens gelijktijdige toediening met CYP3A4-inductoren.

In een onderzoek naar interacties met een enkelvoudige dosis bedaquiline en eenmaal daags rifampicine (een sterke inductor) bij gezonde volwassen proefpersonen was de blootstelling (AUC) aan bedaquiline verminderd met 52% [90%-betrouwbaarheidsinterval (-57; -46)]. Omdat de kans bestaat dat het therapeutische effect van bedaquiline vermindert als gevolg van een verminderde systemische blootstelling moet gelijktijdige toediening van bedaquiline en matige of sterke CYP3A4-inductoren (bv. efavirenz, etravirine, rifamycines waaronder rifampicine, rifapentine en rifabutine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) die systemisch worden gebruikt, worden vermeden.

CYP3A4-remmers

Blootstelling aan bedaquiline kan verhoogd zijn tijdens gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers.

Kortstondige gelijktijdige toediening van bedaquiline en ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) bij gezonde volwassen proefpersonen leidde tot een stijging van de blootstelling (AUC) aan bedaquiline met 22% [90%-betrouwbaarheidsinterval (12; 32)]. Een meer uitgesproken effect op bedaquiline kan worden waargenomen tijdens langdurige gelijktijdige toediening van ketoconazol of andere CYP3A4-remmers.

Er zijn geen veiligheidsgegevens van onderzoeken met meervoudige doses van bedaquiline waarbij een dosis werd gebruikt die hoger is dan de geïndiceerde dosis. Vanwege het mogelijke risico op bijwerkingen als gevolg van een stijging van systemische blootstelling moet langdurige gelijktijdige toediening van bedaquiline en matige of krachtige CYP3A4-remmers (bv. ciprofloxacine, erythromycine, fluconazol, clarithromycine, ketoconazol, ritonavir) die systemisch worden gebruikt gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen, worden vermeden. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, wordt meer frequente controle met een electrocardiogram en bepaling van transaminasen aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Andere antituberculosegeneesmiddelen

Kortstondige gelijktijdige toediening van bedaquiline met isoniazide/pyrazinamide bij gezonde volwassen proefpersonen leidde niet tot klinisch relevante veranderingen in de blootstelling (AUC) aan bedaquiline, isoniazide of pyrazinamide. De dosis van isoniazide of pyrazinamide hoeft niet te worden aangepast tijdens gelijktijdige toediening met bedaquiline.

In een placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* werd geen belangrijke invloed van gelijktijdige toediening van bedaquiline waargenomen op de farmacokinetiek van ethambutol, kanamycine, pyrazinamide, ofloxacin of cycloserine.

Antiretrovirale geneesmiddelen

In een onderzoek naar interacties met een enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses van lopinavir/ritonavir bij volwassenen was de blootstelling (AUC) aan bedaquiline verhoogd met 22% [90%-betrouwbaarheidsinterval (11; 34)]. Een meer uitgesproken effect op de bedaquilineplasmablootstellingen kan worden waargenomen tijdens langdurige gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir. Gepubliceerde gegevens over volwassen patiënten die met bedaquiline waren behandeld als onderdeel van een therapie voor geneesmiddelenresistente TB en een antiretrovirale behandeling op basis van lopinavir/ritonavir hebben aangetoond dat de blootstelling aan bedaquiline (AUC) over een periode van 48 uur ongeveer tweemaal verhoogd was. Deze verhoging is waarschijnlijk toe te schrijven aan ritonavir. Als het voordeel opweegt tegen het risico, mag SIRTURO met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer het samen met lopinavir/ritonavir wordt toegediend. Verhogingen in plasmablootstelling aan bedaquiline zou verwacht worden wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met andere ritonavir-gebooste hiv-proteaseremmers. Merk op dat er geen wijziging in de dosering van bedaquiline wordt aanbevolen in het geval van een gelijktijdige behandeling met lopinavir/ritonavir of andere ritonavir-gebooste hiv-proteaseremmers. Er zijn geen gegevens ter ondersteuning van een lagere dosis bedaquiline in dergelijke omstandigheden.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses nevirapine bij volwassenen leidde niet tot klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan bedaquiline. Klinische gegevens over gelijktijdige toediening van bedaquiline en antiretrovirale middelen bij volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie van het humaan immunodeficiëntievirus en multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* zijn niet beschikbaar (zie rubriek 4.4). Efavirenz is een matige inductor van CYP3A4-activiteit en gelijktijdige toediening met bedaquiline kan resulteren in een verminderde blootstelling aan bedaquiline en verlies van activiteit, en is daarom niet aanbevolen.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Er is beperkte informatie beschikbaar over een mogelijke farmacodynamische interactie tussen bedaquiline en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. In een onderzoek naar interacties met bedaquiline en ketoconazol bij volwassenen werd een groter effect op QTc waargenomen na herhaalde dosering met de combinatie van bedaquiline en ketoconazol dan na herhaalde dosering met de geneesmiddelen afzonderlijk. Een bijkomend of synergistisch effect van verlenging van het QT-interval met bedaquiline bij gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan niet worden uitgesloten en frequente controle is aanbevolen (zie rubriek 4.4).

QT-interval en gelijktijdig gebruik van clofazimine

In een open-label fase IIb-onderzoek waren op week 24 de gemiddelde stijgingen van QTcF groter bij de 17 volwassen proefpersonen die tegelijkertijd clofazimine gebruikten (gemiddelde verandering ten opzichte van de referentie van 31,9 ms) dan bij proefpersonen die op week 24 niet tegelijkertijd clofazimine gebruikten (gemiddelde verandering ten opzichte van de referentie van 12,3 ms) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van SIRTURO bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vermijd uit voorzorg het gebruik van SIRTURO tijdens de zwangerschap, tenzij wordt geacht dat het voordeel van de therapie opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

Bedaquiline wordt uitgescheiden in de moedermelk. Beperkte gepubliceerde literatuur maakt melding van hogere concentraties bedaquiline in moedermelk dan in plasma van de moeder. Bij één zuigeling die borstvoeding kreeg, was één enkele, willekeurige plasmaconcentratiebepaling van bedaquiline vergelijkbaar met de plasmaconcentratie bij de moeder. De moeder had een hoge bedaquilineconcentratie in de moedermelk, met een melk-plasmaverhouding van 14:1. Dit komt overeen met gegevens uit dierstudies (zie rubriek 5.3). Beschikbare informatie geeft aan dat de systemische blootstelling bij zuigelingen die borstvoeding krijgen niveaus kan bereiken die vergelijkbaar zijn met die zoals waargenomen worden bij moeders die borstvoeding geven en behandeld worden met bedaquiline. Het klinische gevolg van deze blootstelling is onbekend. Vrouwen die met bedaquiline worden behandeld, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij de mens over het effect van bedaquiline op de vruchtbaarheid. Bij vrouwtjesratten was er met een bedaquilinebehandeling geen effect op het paren of de vruchtbaarheid, maar bij mannetjesratten werden wel enkele effecten waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bedaquiline kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid werd gerapporteerd bij enkele patiënten die bedaquiline namen en zou in

overweging moeten worden genomen wanneer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen bij een patiënt wordt geëvalueerd (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen op SIRTURO werden geïdentificeerd uit de gepoolde gegevens van klinisch fase IIb-onderzoek (zowel gecontroleerd als niet-gecontroleerd, C208 en C209) met 335 volwassen patiënten die SIRTURO kregen in combinatie met een *background regimen* van tuberculosegeneesmiddelen. De evaluatie van het oorzakelijk verband tussen de bijwerkingen en SIRTURO werd niet alleen gebaseerd op deze onderzoeken, maar ook op een beoordeling van de gepoolde fase I- en fase II-veiligheidsgegevens bij volwassenen. De vaakst voorkomende bijwerkingen (> 10,0% van de patiënten) tijdens een behandeling met SIRTURO in de gecontroleerde onderzoeken waren nausea (35,3% in de SIRTURO-groep *versus* 25,7% in de placebogroep), artralgie (29,4% *versus* 20,0%), hoofdpijn (23,5% *versus* 11,4%), braken (20,6% *versus* 22,9%) en duizeligheid (12,7% *versus* 11,4%). Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van de geneesmiddelen die in combinatie met SIRTURO worden gebruikt voor hun respectievelijke bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen op SIRTURO die werden gemeld in gecontroleerde onderzoeken met 102 volwassen patiënten behandeld met SIRTURO worden in de tabel hieronder weergegeven. De bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequentiecategorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentiecategorie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea, braken
	Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Transaminasen verhoogd*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Myalgie

* Termen weergegeven met 'transaminasen verhoogd' omvatten ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, leverenzym verhoogd, leverfunctie afwijkend en transaminasen verhoogd (zie onderstaande rubriek).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiovasculair

In het gecontroleerde fase IIb-onderzoek (C208) werden gemiddelde stijgingen ten opzichte van *baseline*-waarden van QTcF waargenomen vanaf de eerste evaluatie tijdens de behandeling (9,9 ms op week 1 voor SIRTURO en 3,5 ms voor placebo). De grootste gemiddelde stijging ten opzichte van *baseline*-waarden van QTcF tijdens de 24 weken durende behandeling met SIRTURO was 15,7 ms (op week 18). Na beëindiging van de behandeling met SIRTURO (d.w.z. na week 24) werden de stijgingen van QTcF in de SIRTURO-groep geleidelijk aan minder uitgesproken. De grootste gemiddelde stijging ten opzichte van *baseline*-waarden van QTcF in de placebogroep tijdens de eerste 24 weken was 6,2 ms (ook op week 18) (zie rubriek 4.4).

In het fase IIb open-label onderzoek (C209), waarin patiënten zonder behandelingsopties andere QT-verlengende geneesmiddelen gebruikten voor de behandeling van tuberculose, waaronder clofazimine, resulteerde gelijktijdig gebruik van SIRTURO in een bijkomende QT-verlenging, die proportioneel was met het aantal QT-verlengende geneesmiddelen in het behandelingsregime.

Patiënten die enkel SIRTURO kregen zonder ander QT-verlengend geneesmiddel ontwikkelden een maximale gemiddelde QTcF-verlenging bovenop *baseline* van 23,7 ms en de QT-duur was niet meer dan 480 ms, terwijl patiënten met ten minste 2 andere QT-verlengende geneesmiddelen een maximale

gemiddelde QTcF-verlenging ontwikkelden van 30,7 ms bovenop *baseline*, resulterend in een QTcF-duur van meer dan 500 ms bij één patiënt.

Er waren geen gedocumenteerde gevallen van *Torsade de Pointes* in de databank met veiligheidsgegevens (zie rubriek 4.4). Voor bijkomende informatie met betrekking tot patiënten die gelijktijdig clofazimine gebruiken, zie rubriek 4.5, QT-interval en gelijktijdig gebruik van clofazimine.

Verhoogde transaminasen

In het C208-onderzoek (deel 1 en 2) ontwikkelden zich vaker verhogingen van aminotransferasen van ten minste 3 x ULN in de SIRTURO-behandelingsgroep dan in de placebo-behandelingsgroep (11/102 [10,8%] *versus* 6/105 [5,7%]). In de SIRTURO-behandelingsgroep traden de meeste van deze stijgingen op in de loop van de 24 weken durende behandeling en waren ze omkeerbaar. Tijdens de onderzoeksfase in deel 2 van onderzoek C208 werden verhoogde aminotransferasen gemeld in 7/79 (8,9%) van de patiënten in de SIRTURO-behandelingsgroep vergeleken met 1/81 (1,2%) in de placebo-behandelingsgroep.

Pediatrische patiënten

De vaststelling van de veiligheid van bedaquiline is gebaseerd op gegevens van 30 pediatrische patiënten van 5 jaar of ouder met bevestigde of vermoede MDR-TB-infectie (zie rubriek 5.1).

Over het geheel genomen, was er geen aanwijzing voor enig verschil in het veiligheidsprofiel bij adolescenten van 14 jaar tot 18 jaar (N=15) in vergelijking met de volwassen populatie.

Bij pediatrische patiënten van 5 jaar tot 11 jaar (N=15) waren de meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan verhogingen van de leverenzymen (5/15, 33%), gemeld als ALAT/ASAT verhoogd en hepatotoxiciteit; hepatotoxiciteit leidde bij drie patiënten tot stoppen met SIRTURO. Verhogingen van leverenzymen waren reversibel na het stoppen met SIRTURO en het *background regimen*. Onder deze 15 pediatrische patiënten kwamen geen sterfgevallen voor tijdens behandeling met SIRTURO.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van opzettelijke of accidentele acute overdosering met bedaquiline gemeld tijdens klinische onderzoeken. In een onderzoek met 44 gezonde volwassen proefpersonen die een enkelvoudige dosis van 800 mg SIRTURO kregen, waren de bijwerkingen consistent met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken bij de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.8).

Er is geen ervaring met de behandeling van acute overdosering met SIRTURO. Algemene maatregelen ter ondersteuning van de basale vitale functies, met inbegrip van bewaking van de vitale functies en controle met een electrocardiogram (QT-interval), moeten worden genomen in geval van opzettelijke of accidentele overdosering. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, voor zover aanwezig. Aangezien bedaquiline sterk aan

eiwit bindt, is het niet waarschijnlijk dat dialyse in significante mate bedaquiline uit plasma zal verwijderen. Klinische controle moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycobacteriële middelen, geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose, ATC-code: J04AK05

Werkingsmechanisme

Bedaquiline is een diarylquinoline. Bedaquiline inhibeert specifiek mycobacterieel ATP (adenosine 5'-trifosfaat) synthase, een essentieel enzym voor het opwekken van energie bij *Mycobacterium tuberculosis*. De remming van ATP-synthase leidt tot bactericide effecten voor replicerende en niet-replicerende tuberkelbacillen.

Farmacodynamische effecten

Bedaquiline heeft een werking tegen *Mycobacterium tuberculosis* met een minimale inhiberende concentratie (MIC) voor geneesmiddelgevoelige en geneesmiddelresistente stammen (multiresistente stammen, met inbegrip van pre-extensief resistente stammen en extensief resistente stammen) binnen het bereik van $\leq 0,008$ - $0,12$ mg/l. Men denkt niet dat de metaboliet *N*-monodesmethyl (M2) in significante mate bijdraagt tot de klinische werkzaamheid vanwege zijn lagere gemiddelde blootstelling (23% tot 31%) bij de mens en de lagere antimycobacteriële activiteit (3 tot 6 maal lager) vergeleken met die van de moederverbinding.

De intracellulaire bactericide activiteit van bedaquiline in primaire peritoneale macrofagen en in een macrofaagachtige cellijn was groter dan zijn extracellulaire activiteit. Bedaquiline is ook bactericide tegen *dormant* (niet-replicerende) tuberkelbacillen. In het muismodel voor tb-infectie bleek bedaquiline bactericide en steriliserende activiteiten te bezitten.

Bedaquiline is bacteriostatisch voor veel niet-tuberculeuze mycobacteriële soorten. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* en niet-mycobacteriële soorten worden beschouwd als inherent resistent tegen bedaquiline.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Binnen de concentratiespreiding die is bereikt met de therapeutische dosis werd geen farmacokinetische/farmacodynamische relatie waargenomen bij patiënten.

Resistentiemechanismen

Verworven resistentiemechanismen die invloed hebben op MIC's van bedaquiline omvatten mutaties in het *atpE*-gen, dat codeert voor het doeleiwit ATP-synthase, en in het *Rv0678*-gen, dat de expressie van de MmpS5-MmpL5 effluxpomp reguleert. *Target-based* mutaties die in preklinische studies werden gegenereerd, leiden tot 8- tot 133-voudige stijgingen in de MIC van bedaquiline, resulterend in MIC's die variëren van 0,25 tot 4 mg/l. *Efflux-based* mutaties zijn gezien bij preklinische en klinische isolaten. Deze leiden tot 2- tot 8-voudige stijgingen in de MIC's van bedaquiline, resulterend in MIC's van bedaquiline die variëren van 0,25 tot 0,5 mg/l. De meerderheid van isolaten die fenotypisch resistent zijn tegen bedaquiline als gevolg van *Rv0678*-mutaties, zijn kruisresistent tegen clofazimine. Isolaten die resistent zijn tegen clofazimine kunnen nog steeds gevoelig zijn voor bedaquiline.

De impact van hoge *baseline* bedaquiline MIC's, de aanwezigheid van *Rv0678*-mutaties bij *baseline* en/of verhoogde *post-baseline* bedaquiline MIC's op de microbiologische resultaten is onduidelijk vanwege de lage incidentie van dergelijke gevallen in de fase II-studies.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Indien beschikbaar, moet het klinische microbiologischelaboratorium de arts de resultaten geven van de *in vitro* gevoeligheidstesten voor antimicrobiële geneesmiddelen die worden gebruikt in ziekenhuizen in de vorm van periodieke rapporten die het gevoeligheidsprofiel van nosocomiale en buiten het ziekenhuis verworven pathogenen beschrijven. Deze rapporten moeten de arts helpen bij de selectie van een combinatie van antibacteriële geneesmiddelen voor de behandeling.

Breekpunten

MIC- (minimale inhiberende concentratie) breekpunten zijn de volgende:

Epidemiologische <i>Cut-Off</i> (ECOFF)	0,25 mg/l
Klinische breekpunten	S ≤ 0,25 mg/l; R > 0,25 mg/l
S = gevoelig	
R = resistent	

Vaak gevoelige soorten

Mycobacterium tuberculosis

Inherent resistente organismen

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoides

Niet-mycobacteriële soorten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De volgende definities zijn van toepassing voor de gebruikte resistentie categorieën:

Multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* (MDR_{H&R}-TB): isolaat dat resistent is tegen ten minste isoniazide en rifampicine, maar gevoelig is voor fluorochinolonen en tweedelijnsmiddelen voor injectie.

Pre-extensief geneesmiddelresistente tuberculose (pre-XDR-TB): isolaat resistent tegen isoniazide, rifampicine en *ofwel* een fluorochinolon *ofwel* ten minste één tweedelijnsmiddel voor injectie (maar niet tegen zowel een fluorochinolon als een tweedelijnsmiddel voor injectie).

Extensief geneesmiddelresistente tuberculose (XDR-TB): isolaat resistent tegen isoniazide, rifampicine, om het even welk fluorochinolon en ten minste één tweedelijnsmiddel voor injectie.

Een fase IIb, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek (C208) evalueerde de antibacteriële activiteit, veiligheid en verdraagbaarheid van SIRTURO bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met een positief sputumuitstrijkje voor pulmonale MDR_{H&R}- en pre-XDR-TB. De patiënten kregen SIRTURO (n = 79) of placebo (n = 81) gedurende 24 weken, beide in combinatie met een geprefereerd *background regimen* (BR) met 5 geneesmiddelen, bestaande uit ethionamide, kanamycine, pyrazinamide, ofloxacin en cycloserine/terizidon. Na de onderzoeksperiode van 24 weken werd het *background regimen* voortgezet tot een behandeling van in totaal 18 tot 24 maanden voor multiresistente *Mycobacterium tuberculosis*. Een evalueatie werd uitgevoerd op week 120. De belangrijkste demografische gegevens waren de volgende: 63,1% was mannelijk, mediane leeftijd 34 jaar, 35% was zwart en 15% was hiv-positief. Cavitatie in één long werd gezien bij 58% van de patiënten en in beide longen bij 16%. Voor patiënten met een volledig gekarakteriseerde resistentiestatus was 76% (84/111) geïnfecteerd met een MDR_{H&R}-TB-stam en 24% (27/111) met een pre-XDR-TB-stam.

SIRTURO werd toegediend in een dosis van 400 mg eenmaal daags gedurende de eerste 2 weken en 200 mg 3 maal per week gedurende de volgende 22 weken.

De primaire uitkomstparameter was de tijd tot sputumkweekconversie (d.w.z. het interval tussen de eerste inname van SIRTURO en de eerste van twee opeenvolgende negatieve vloeistofkweken van sputum die met een tussenperiode van ten minste 25 dagen zijn genomen) tijdens een behandeling met SIRTURO of placebo (mediane tijd tot conversie was 83 dagen voor de SIRTURO-groep, 125 dagen voor de placebogroep (*hazard ratio*, 95% BI: 2,44 [1,57; 3,80]), $p < 0,0001$).

In de SIRTURO-groep werden geen of slechts kleine verschillen waargenomen in tijd tot kweekconversie en kweekconversiepercentages tussen patiënten met pre-XDR-TB en patiënten met MDR_{H&R}-TB.

Responspercentages op week 24 en week 120 (d.w.z. ongeveer 6 maanden na het stopzetten van alle therapieën) worden gegeven in tabel 3.

Tabel 3: Status van kweekconversie				
Status van kweekconversie, n (%)	mITT-populatie			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Totaal responders op week 24	66	52 (78,8%)	66	38 (57,6%)
Patiënten met MDR _{H&R} -TB	39	32 (82,1%)	45	28 (62,2%)
Patiënten geïnfecteerd met pre-XDR-TB	15	11 (73,3%)	12	4 (33,3%)
Totaal non-responders* op week 24	66	14 (21,2%)	66	28 (42,4%)
<hr/>				
Totaal responders op week 120	66	41 (62,1%)	66	29 (43,9%)
Patiënten met MDR _{H&R} -TB	39 [#]	27 (69,2%)	46 ^{# §}	20 (43,5%)
Patiënten geïnfecteerd met een pre-XDR-TB	15 [#]	9 (60,0%)	12 [#]	5 (41,7%)
Totaal non-responders* op week 120	66	25 (37,9%)	66	37 (56,1%)
<i>Conversie mislukt</i>	66	8 (12,1%)	66	15 (22,7%)
<i>Recidief</i> [†]	66	6 (9,1%)	66	10 (15,2%)
<i>Stopgezet, maar geconverteerd</i>	66	11 (16,7%)	66	12 (18,2%)

* Patiënten die overleden tijdens het onderzoek of het onderzoek stopzetten, werden als non-responders beschouwd.

[†] Recidief werd in het onderzoek gedefinieerd als bewijs van een positieve sputumkweek na of tijdens de behandeling na een voorafgaande sputumkweekconversie.

[#] Mate van resistentie gebaseerd op testresultaten voor geneesmiddelgevoeligheid van een centraal laboratorium was niet beschikbaar voor 20 proefpersonen in de mITT-populatie (12 in de SIRTURO-groep en 8 in de placebogroep). Deze proefpersonen werden uitgesloten van de subgroepanalyse voor mate van resistentie van de *M. tuberculosis* stam.

[§] Testresultaten voor geneesmiddelgevoeligheid van een centraal laboratorium kwamen ter beschikking voor één bijkomende placeboproefpersoon na de tussentijdse analyse na 24 weken.

Onderzoek C209 evalueerde de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van een behandeling gedurende 24 weken met open-label SIRTURO als onderdeel van een geïndividualiseerd behandelingsregime bij 233 volwassen patiënten met een positief sputumuitstrijkje binnen 6 maanden vóór de screening. In dit onderzoek waren patiënten geïncludeerd van alle drie de resistentie categorieën (MDR_{H&R}-, pre-XDR- en XDR-TB).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot sputumkweekconversie tijdens de behandeling met SIRTURO (mediaan 57 dagen, voor 205 patiënten met voldoende gegevens). Op week 24 werd sputumkweekconversie vastgesteld bij 163/205 (79,5%) patiënten. De conversiepercentages op week 24 waren het hoogst (87,1%; 81/93) bij de patiënten met MDR_{H&R}-TB; 77,3% (34/44) bij pre-XDR-TB-patiënten en het laagst (54,1%; 20/37) bij XDR-TB-patiënten. Mate van resistentie gebaseerd op testresultaten voor geneesmiddelgevoeligheid van een centraal laboratorium was niet

beschikbaar voor 32 proefpersonen in de mITT-populatie. Deze proefpersonen werden uitgesloten van de subgroepanalyse voor mate van resistentie van de *Mycobacterium tuberculosis*-stam.

Op week 120 werd sputumkweekconversie vastgesteld bij 148/205 (72,2%) patiënten. De conversiepercentages op week 120 waren het hoogst (73,1%; 68/93) bij de patiënten met MDR_{H&R}-TB, 70,5% (31/44) bij pre-XDR-TB-patiënten en het laagst (62,2%; 23/37) bij XDR-TB-patiënten.

Zowel op week 24 als op week 120 waren de percentages voor responders hoger voor patiënten met 3 of meer werkzame stoffen (*in vitro*) in hun *background regimen*.

Van de 163 patiënten die op week 24 responders waren, waren er 139 patiënten (85,3%) nog steeds responders op week 120. Vierentwintig van deze responders op week 24 (14,7%) werden beschouwd als non-responders op week 120, waarvan 19 patiënten voortijdig met het onderzoek waren gestopt terwijl er kweekconversie was opgetreden en 5 patiënten een recidief hadden. Van de 42 patiënten die non-responders waren op week 24, trad bij 9 patiënten (21,4%) bevestigde kweekconversie op na week 24 (dit is na het beëindigen van de bedaquilinetoediening, terwijl het *background regimen* werd voortgezet) en deze werd gehandhaafd op week 120.

Mortaliteit

In het gerandomiseerde fase IIb-onderzoek (C208, deel 2) werd een hoger percentage overlijdens gezien in de SIRTURO-behandelingsgroep (12,7%; 10/79 patiënten) vergeleken met de placebogroep (3,7%; 3/81 patiënten). Er werd één geval gemeld van overlijden in de SIRTURO-groep en één geval in de placebogroep na de periode van week 120. In de SIRTURO-groep waren alle vijf gevallen van overlijden het gevolg van tuberculose bij patiënten van wie de status van de sputumkweek bij het laatste bezoek 'niet geconverteerd' was. De oorzaak van overlijden bij de overige patiënten die met SIRTURO werden behandeld waren alcoholvergiftiging, hepatitis/levercirrose, septische shock/peritonitis, cerebrovasculair accident en motorongeval. Eén van de tien overlijdens in de SIRTURO-groep (als gevolg van alcoholvergiftiging) trad op tijdens de 24 weken durende behandelingsperiode. De andere negen overlijdens onder diegenen die behandeld werden met SIRTURO, traden op na voltooiing van de behandeling met dit middel (spreiding: 86-911 dagen post-SIRTURO; mediaan: 344 dagen). De waargenomen onevenwichtigheid in de gevallen van overlijden tussen de twee behandelingsgroepen is niet opgehelderd. Er kon geen onderscheidbaar patroon waargenomen worden tussen overlijden en sputumkweekconversie, recidief, gevoeligheid voor andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van tuberculose, status van humaan immunodeficiëntievirus of ernst van de ziekte.

Tijdens het onderzoek was er bij geen enkele van de patiënten die overleden bewijs van voorafgaande significante verlenging van het QT-interval of klinisch significante aritmie.

In het fase IIb open-label onderzoek (C209) overleed 6,9% van de patiënten (16/233). De vaakst voorkomende oorzaak van overlijden die door de onderzoeker werd gemeld was tuberculose (9 patiënten). Op één na waren alle patiënten die aan tuberculose overleden niet geconverteerd of ze hadden een recidief. De oorzaken van overlijden bij de overige patiënten varieerden.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van SIRTURO in combinatie met een *background regimen* werden beoordeeld in studie C211, een enkelarmige, open-label, multi-cohort fase II-studie bij 30 patiënten met bevestigde of mogelijke MDR-TB infectie.

Pediatrische patiënten (12 jaar tot 18 jaar)

Vijftien patiënten hadden een mediane leeftijd van 16 jaar (bereik: 14-17 jaar), hun gewicht was 38 tot 75 kg, 80% was vrouw, 53,3% zwart en 13,3% Aziatisch. De patiënten werden gedurende minstens 24 weken behandeld met SIRTURO, toegediend als 400 mg eenmaal daags gedurende de eerste 2 weken en 200 mg 3 maal/week gedurende de volgende 22 weken met gebruik van 100 mg tabletten.

In de subset van patiënten met een positieve kweek op pulmonale MDR-TB op *baseline* resulteerde behandeling met een schema met bedaquiline bij 75,0% (6 van de 8 microbiologisch evalueerbare patiënten) in conversie naar een negatieve kweek in week 24.

Pediatrische patiënten (5 jaar tot 12 jaar)

Vijftien patiënten hadden een mediane leeftijd van 7 jaar (bereik: 5-10 jaar), hun gewicht was 14 tot 36 kg, 60% was vrouw, 60% zwart, 33% blank en 7% Aziatisch. De patiënten werden gedurende minstens 24 weken behandeld met SIRTURO, toegediend als 200 mg eenmaal daags gedurende de eerste 2 weken en 100 mg 3 maal/week gedurende de volgende 22 weken met gebruik van 20 mg tabletten.

In de subset van patiënten met een positieve kweek op pulmonale MDR-TB bij *baseline* resulteerde behandeling met een schema met bedaquiline bij 100% (3 van de 3 microbiologisch evalueerbare patiënten) in conversie naar een negatieve kweek in week 24.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SIRTURO in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van bedaquiline zijn geëvalueerd bij volwassen gezonde proefpersonen en bij patiënten van 5 jaar en ouder met een infectie met multiresistente tuberculose. Blootstelling aan bedaquiline was lager bij patiënten met een infectie met multiresistente tuberculose dan bij gezonde proefpersonen.

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden doorgaans ongeveer 5 uur na toediening bereikt. C_{max} en de AUC (*area under the plasma concentration-time curve*) stegen proportioneel tot de hoogste onderzochte doses (enkelvoudige dosis van 700 mg en meervoudige doses van 400 mg eenmaal daags). Door toediening van bedaquiline met voedsel steeg de relatieve biologische beschikbaarheid met ongeveer een factor 2 ten opzichte van toediening in nuchtere toestand. Daarom moet bedaquiline met voedsel worden ingenomen, ter bevordering van de orale biologische beschikbaarheid.

Distributie

De binding van bedaquiline aan plasma-eiwitten bedraagt > 99,9% bij alle geteste soorten, met inbegrip van de mens. De binding aan plasma-eiwitten van de metaboliet *N*-monodesmethyl (M2) bij de mens bedraagt ten minste 99,8%. Bij dieren worden bedaquiline en zijn actieve metaboliet *N*-monodesmethyl (M2) in grote mate gedistribueerd naar de meeste weefsels, hoewel de opname in de hersenen gering was.

Biotransformatie

CYP3A4 was het belangrijkste CYP-iso-enzym dat *in vitro* een rol speelde bij het metabolisme van bedaquiline en de vorming van de metaboliet *N*-monodesmethyl (M2).

In vitro inhibeert bedaquiline niet in significante mate de activiteit van de geteste CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 en CYP4A) en induceert het niet de activiteit van CYP1A2, CYP2C9 of CYP2C19.

Bedaquiline en M2 waren geen substraten van P-gp *in vitro*. Bedaquiline was een zwak substraat van OCT1, OATP1B1 en OATP1B3 *in vitro*, terwijl M2 dit niet was. Bedaquiline was geen substraat van MRP2 en BCRP *in vitro*, Bedaquiline en M2 inhibeerden de transporters P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 en MATE2 niet bij klinisch relevante concentraties *in vitro*. Een *in-vitro*-onderzoek gaf aan dat bedaquiline het vermogen heeft BCRP te inhiberen in de concentraties die na orale toediening in de darm worden bereikt. De klinische relevantie is onbekend.

Eliminatie

Op basis van de preklinische onderzoeken wordt het grootste deel van de toegediende dosis in feces uitgescheiden. De excretie in urine van ongewijzigd bedaquiline bedroeg in klinische onderzoeken < 0,001% van de dosis, wat erop wijst dat renale klaring van de ongewijzigde werkzame stof niet significant is. Na het bereiken van C_{max} nemen de concentraties van bedaquiline tri-exponentieel af. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van zowel bedaquiline als de actieve metaboliet *N*-monodesmethyl (M2) bedraagt ongeveer 5 maanden (variërend van 2 tot 8 maanden). Deze lange terminale eliminatiefase is waarschijnlijk een weerspiegeling van de langzame afgifte van bedaquiline en M2 uit perifere weefsels.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Een onderzoek naar toediening van een enkelvoudige dosis SIRTURO bij 8 proefpersonen met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) toonde aan dat blootstelling aan bedaquiline en M2 (AUC_{672h}) 19% lager was dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bedaquiline is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

SIRTURO is hoofdzakelijk onderzocht bij patiënten met een normale nierfunctie. Excretie van ongewijzigd bedaquiline via de nieren is niet significant (< 0,001%).

In een farmacokinetische populatieanalyse van tuberculosepatiënten die werden behandeld met 200 mg SIRTURO driemaal per week, bleek de creatinineklaring (spreiding: 40 tot 227 ml/min) geen invloed te hebben op de farmacokinetische parameters van bedaquiline. Daarom wordt niet verwacht dat een lichte of matige nierinsufficiëntie een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan bedaquiline. Echter, bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of terminale nierziekte die hemodialyse of peritoneale dialyse nodig hebben, kunnen de bedaquilineconcentraties verhoogd zijn door een wijziging van de absorptie, de distributie en het metabolisme van de werkzame stof als gevolg van de nierfunctiestoornis. Aangezien bedaquiline in sterke mate bindt aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat het in significante mate met hemodialyse of peritoneale dialyse zal worden verwijderd uit plasma.

Pediatrische patiënten

Bij pediatriche patiënten van 5 jaar tot 18 jaar en met een lichaamsgewicht tussen 15 kg tot 30 kg is de gemiddelde plasmablootstelling van bedaquiline (AUC_{168h}) op week 24 naar verwachting 152 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (90% voorspellingsinterval: 54,3-313 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bij behandeling met het aanbevolen doseringsschema op basis van lichaamsgewicht. Bij pediatriche patiënten met een gewicht van 30 tot 40 kg is de gemiddelde plasmablootstelling van bedaquiline (AUC_{168h}) op week 24 naar verwachting hoger (gemiddeld: 229 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$; voorspellingsinterval van 90%: 68,0-484 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) vergeleken met volwassen patiënten. Bij pediatriche patiënten van 5 tot 18 jaar en met een lichaamsgewicht hoger dan 40 kg is de gemiddelde plasmablootstelling van bedaquiline (AUC_{168h}) op week 24 naar verwachting 165 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (voorspellingsinterval van 90%: 51,2-350 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bij behandeling met het aanbevolen doseringsschema op basis van lichaamsgewicht. De gemiddelde plasmablootstelling van bedaquiline (AUC_{168h}) op week 24 bij volwassenen zou naar verwachting 127 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (90% voorspellingsinterval: 39,7-249 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) zijn.

De farmacokinetiek van SIRTURO bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar of met een gewicht lager dan 15 kg is niet vastgesteld.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte klinische gegevens (n = 2) over het gebruik van SIRTURO bij tuberculosepatiënten van 65 jaar en ouder.

In een farmacokinetische populatieanalyse van tuberculosepatiënten (spreiding leeftijd: 18 jaar tot 68 jaar) die met SIRTURO werden behandeld, bleek de leeftijd geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van bedaquiline.

Ras

In een farmacokinetische populatieanalyse van tuberculosepatiënten die werden behandeld met SIRTURO, bleek blootstelling aan bedaquiline lager te zijn bij zwarte patiënten dan bij patiënten van andere rassen. Deze lage blootstelling werd niet als klinisch relevant beschouwd omdat er in klinische onderzoeken geen duidelijk verband is waargenomen tussen blootstelling aan bedaquiline en respons. Bovendien waren de responspercentages bij patiënten die de behandelingsperiode met bedaquiline afronden, vergelijkbaar voor de verschillende rassen in de klinische onderzoeken.

Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse van tuberculosepatiënten die werden behandeld met SIRTURO, werd geen klinisch relevant verschil waargenomen in blootstelling bij mannen en vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische dieronderzoeken zijn uitgevoerd met toediening van bedaquiline tot 3 maanden bij muizen, tot 6 maanden bij ratten en tot 9 maanden bij honden. De plasmablootstelling aan bedaquiline (AUC) bij ratten en honden was vergelijkbaar met die waargenomen bij de mens. Bedaquiline werd geassocieerd met effecten in doelorganen, onder andere monocytisch fagocytisch systeem (MPS), skeletspier, lever, maag, pancreas en hartspier. Al deze toxiciteiten, met uitzondering van de effecten op het MPS, werden klinisch gecontroleerd. In het MPS van alle soorten werden in diverse weefsels ook pigmentbeladen en/of schuimige macrofagen waargenomen, wat overeenkomt met fosfolipidose. Het belang van fosfolipidose bij de mens is niet bekend. De meeste van de waargenomen veranderingen traden op na langdurige dagelijkse toediening en daaropvolgende stijgingen in plasma- en weefselconcentraties van de werkzame stof. Na beëindiging van de behandeling vertoonden alle indicaties van toxiciteit op zijn minst een partieel herstel tot goed herstel.

In een carcinogeniteitsonderzoek bij ratten induceerde bedaquiline in de hoge doseringen van 20 mg/kg/dag bij mannetjes en 10 mg/kg/dag bij vrouwtjes geen aan de behandeling gerelateerde verhogingen van tumorincidenties. In vergelijking met de blootstellingen (AUC) waargenomen bij proefpersonen met MDR-TB in de fase II-onderzoeken met bedaquiline, waren de blootstellingen (AUC) aan bedaquiline bij mannetjesratten bij hoge doseringen vergelijkbaar en bij vrouwtjesratten tweemaal zo hoog. Voor M2 waren de blootstellingen bij mannetjesratten driemaal zo hoog en bij vrouwtjesratten tweemaal zo hoog.

In vitro en *in vivo* genotoxiciteitstesten duiden erop dat bedaquiline geen mutagene of clastogene effecten heeft.

Bedaquiline had geen effecten op de vruchtbaarheid bij de evaluatie van vrouwtjesratten. Drie van de 24 mannetjesratten die met hoge doses bedaquiline werden behandeld, konden in het vruchtbaarheidsonderzoek geen nakomelingen verwekken. Bij deze dieren werden normale spermatogenese en een normale hoeveelheid spermatozoa in de epididymides waargenomen. Na tot 6 maanden behandeling met bedaquiline werden geen structurele afwijkingen in de testes en epididymides waargenomen. Bij ratten en konijnen werden geen relevante bedaquilinegerelateerde effecten waargenomen op de parameters van ontwikkelingstoxiciteit. De overeenstemmende plasmablootstelling (AUC) was 2 maal hoger bij ratten dan bij de mens. Bij de rat werden geen

nadelige effecten waargenomen in een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij plasmablootstelling bij de moeder (AUC) die te vergelijken was met die bij de mens en bij blootstelling van de nakomelingen die 3 maal hoger was dan bij volwassen mensen. Bij de behandeling van de moeder met bedaquiline was er bij geen enkel dosisniveau een effect op de geslachtsrijping, gedragsontwikkeling, paarprestatie, vruchtbaarheid of reproductievermogen van de dieren van de F1-generatie. Afnamen in lichaamsgewicht bij de jongen werden waargenomen in de groepen met hoge dosis tijdens de zoogperiode na blootstelling aan bedaquiline via melk en waren niet het gevolg van *in utero* blootstelling. De concentratie van bedaquiline in melk was 6 tot 12 maal hoger dan de maximumconcentratie die in het plasma bij de moeder werd waargenomen.

In een toxiciteitsstudie bij juveniele ratten was het *no observed adverse effect level* (NOAEL) 15 mg/kg/dag (maximale dosis 45 mg/kg/dag) wat betreft waarnemingen van diffuse inflammatie en/of degeneratie van skeletspieren (reversibel), de oesofagus (reversibel) en de tong (reversibel), leverhypertrofie (reversibel) en corticomedullaire renale mineralisatie (gedeeltelijk herstel bij mannetjes en geen herstel bij vrouwtjes binnen 8 weken na beëindiging van de blootstelling). Het NOAEL komt bij mannetjes en vrouwtjes respectievelijk overeen met een plasma-AUC_{24u} van 13,1 en 35,6 µg*u/ml voor bedaquiline (~0,7 x de klinische dosis) en 10,5 en 16,3 µg*u/ml voor de N-monodesmethyl-metabooliet van bedaquiline (M2) (~1,8 x de klinische dosis).

Environmental Risk Assessment (ERA)

ERA-studies hebben aangetoond dat bedaquiline potentieel persistent, bioaccumulerend en toxisch voor het milieu is (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SIRTURO 20 mg tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Hypromellose
Polysorbaat 20
Natriumstearylfumaraat

SIRTURO 100 mg tablet

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Hypromellose
Polysorbaat 20
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

SIRTURO 20 mg tabletten

- 3 jaar

SIRTURO 100 mg tabletten

- 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

SIRTURO 20 mg tabletten

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht. Droogmiddel niet verwijderen.

SIRTURO 100 mg tabletten

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SIRTURO 20 mg tabletten

Witte opake *high-density polyethylene* (HDPE) fles met kindveilige sluiting van polypropyleen (PP) met een verzegelde aluminiuminductiefolie Elke fles bevat 60 tabletten en silicagel als droogmiddel.

SIRTURO 100 mg tabletten

Witte HDPE fles met kindveilige sluiting van PP met een verzegelde aluminiuminductiefolie die 188 tabletten bevat.

Doos met 4 doordruk-blistersrips (die per strip 6 tabletten bevatten). De tabletten zijn verpakt in aluminium-/aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften (zie rubriek 5.3).

SIRTURO 20 mg tablet kan ook worden toegediend via een voedingssonde (8 French of meer) op de volgende manier:

- Laat 5 tabletten of minder uiteenvallen in 50 ml water zonder koolzuur en meng goed. Het mengsel dient wit tot bijna wit te zijn met naar verwachting zichtbare deeltjes.
- Dien onmiddellijk toe via voedingssonde.
- Herhaal dit met extra tabletten totdat de gewenste dosis is bereikt.
- Spoel na met 25 ml extra water om ervoor te zorgen dat er geen residu van de tabletten achterblijft in materialen gebruikt voor de bereiding of in de voedingssonde.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002
EU/1/13/901/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2014

Datum van laatste verlenging: 20 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/02/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).